

# HETEROCYCLIC COMPOUND DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND RADIOSENSITIZER CONTAINING SAID DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

BEST AVAILABLE COPY

Patent number: JP63170375  
Publication date: 1988-07-14  
Inventor: SAKAGUCHI SHOICHI; others: 02  
Applicant: POLA CHEM IND INC  
Classification:  
- international: C07D405/04; A61K31/41; A61K31/415;  
A61K31/505; C07D405/04  
- european:  
Application number: JP19870001515 19870107  
Priority number(s):

## Abstract of JP63170375

**NEW MATERIAL:** The heterocyclic compound derivative of formula I (R1 is group of formula II-IV; R2 is H or acyl; R3 is H, CH<sub>3</sub> or NO<sub>2</sub>).

**EXAMPLE:** 1-(6'-Acetoxyethyl-2'-tetrahydropyranyl)-2-nitroimidazole.

**USE:** A radiosensitizer for hypoxic cell. It has low toxicity and exhibits high sensitizing effect even at a low concentration.

**PREPARATION:** A compound of formula I (R2=R4) can be produced by reacting a compound of formula V (R4 is acyl) with a compound of formula R1H preferably in an organic solvent such as ethyl acetate, acetonitrile, toluene, xylene, benzene, pyridine, triethylamine, etc., optionally in the presence of a reaction accelerator such as p-toluenesulfonic acid, anhydrous aluminum chloride, zinc chloride, anhydrous stannic chloride, hydrochloric acid, sulfuric acid, etc. The obtained compound can be converted to another compound of formula I (R2 is H) by conventional deacylation process.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

## ⑪ 公開特許公報 (A) 昭63-170375

⑫ Int.Cl.

C 07 D 405/04  
A 61 K 31/41  
31/415  
31/505  
C 07 D 405/04

識別記号

2 3 3  
ADU  
AGZ  
2 3 9  
6761-4C

庁内整理番号

6761-4C  
7252-4C  
6761-4C  
6761-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)7月14日

審査請求 未請求 発明の数 4 (全8頁)

④ 発明の名称 ヘテロ環化合物誘導体、その製造法およびこれを有効成分とする放射線増感剤

② 特願 昭62-1515

② 出願 昭62(1987)1月7日

③ 発明者 坂口 正一 神奈川県横須賀市東逸見町2の99

③ 発明者 宮田 善之 東京都豊島区東池袋5-10-9

③ 発明者 母里 知之 神奈川県横浜市保土ヶ谷区狩場町164-33 グリーンヒルズ横浜E608

④ 出願人 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町648番地

⑤ 代理人 弁理士 有賀 三幸 外2名

## 明細書

## 2. 一般式(I)、

## 1. 発明の名称

ヘテロ環化合物誘導体、その製造法およびこれを有効成分とする放射線増感剤

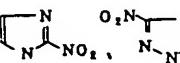
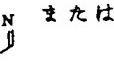
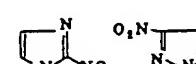


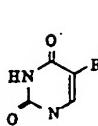
(式中、R1はアシル基を示す)

## 2. 特許請求の範囲

で表わされる化合物に一般式(I)

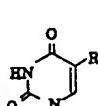
## 1. 次の一式(I)、

(式中、R1は  または  または(式中、R1は  または  または

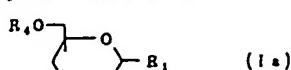
 を示し、R1は水素原子またはアシル基またはニトロ基を示す)

アシル基を示し、R1は水素原子、メチル基またはニトロ基を示す)

で表わされるヘテロ環化合物誘導体。

 を示し、R1は水素原子、メチル基またはニトロ基を示す)

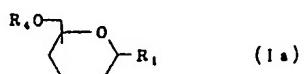
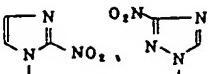
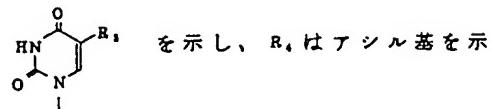
で表わされる化合物を反応せしめることを特徴とする一般式(Ia)



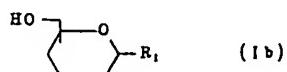
(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>4</sub>は前記と同じ)

で表わされるヘテロ環化合物誘導体の製造法。

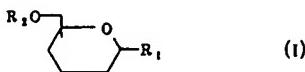
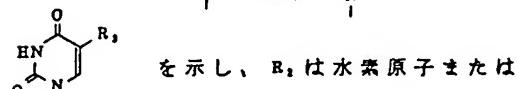
## 3. 一般式(Ia)、

(式中、R<sub>1</sub>は  またはし、R<sub>1</sub>は水素原子、メチル基またはニトロ基を示す)

で表わされる化合物を脱アシル化することを特徴とする一般式(Ib)、



本発明は、一般式(I)

(式中、R<sub>1</sub>は  または

で表わされる新規なヘテロ環化合物誘導体、その製造法および該化合物を有効成分とする放射線増感剤に関する。

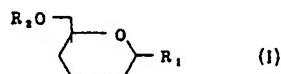
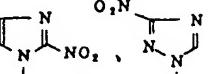
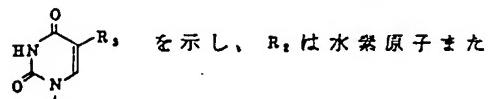
(従来の技術およびその問題点)

腫瘍内にある低酸素性細胞は放射線抵抗性が強く、放射線治療の際の難治や再発の重要な原因と考えられている。一方、正常組織内

(式中、R<sub>1</sub>は前記と同じ)

で表わされるヘテロ環化合物誘導体の製造法。

## 4. 一般式(I)

(式中、R<sub>1</sub>は  またははアシル基を示す、R<sub>1</sub>は水素原子、メチル基、またはニトロ基を示す)

で表わされるヘテロ環化合物誘導体を有効成分とすることを特徴とする放射線増感剤。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

には低酸素性細胞が存在しないため、腫瘍内の低酸素性細胞の放射線感受性を高めることは、腫瘍の放射線による治療効果を向上させるのに重要である。

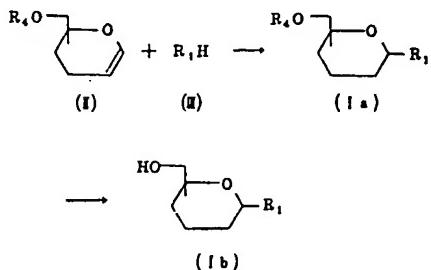
(問題点を解決するための手段)

斯かる実状において、本発明者らは、放射線治療の際、正常細胞の感受性に変化をおこさず低酸素性細胞のみを増感させる薬剤、つまり低酸素性細胞放射線増感剤（以下、放射線増感剤と言う）の開発に銳意とり組んだ結果、上記一般式(I)で表わされる化合物が、從来から最大の問題となつていた毒性も低く、しかも低濃度においても高い増感効果を有することを見出し、本発明を完成した。

従つて、本発明は、新規な一般式(I)で表わ

されるヘテロ環化合物誘導体及びその製造法を提供するものである。更にまた、本発明はこれを有効成分として含有する放射線増感剤を提供するものである。

本発明化合物(I)は、例えば次の反応式によつて示される方法によつて製造される。



(式中、R<sub>4</sub>はアシル基を示し、R<sub>1</sub>は前記と同じ)

(I)式中R<sub>4</sub>がアシル基で表わされる化合物(Ia)は、2-O-アシルオキシメチル-2

時間は反応試薬、溶媒、温度、反応促進物質等によつて異なるが、通常は30分乃至6時間である。

反応終了後、目的物は常法によつて反応液から分離精製される。例えば反応液を抽出し、洗浄後濃縮し、残留物をクロマトグラフィー等によつて分離精製すれば高収率で一般式(Ia)で表わされる化合物が得られる。

また、式(I)中R<sub>4</sub>が水素原子の化合物(Ib)は、化合物(Ia)を一般的な脱アシル化反応に付すことにより製造される。

脱アシル化は、例えばナトリウムアルコラートを含む無水アルコール中、あるいはアンモニアガスを飽和させた無水アルコール中で、0°乃至室温にて数時間乃至一夜処理する方法

、3-ジヒドロ-4H-ピラン(I)と化合物(II)を有機溶媒中で反応させることにより製造される。

有機溶媒としては、種々のものを使用出来るが、例えば酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ピリジン、トリエチルアミン等が好ましい。また反応促進物質として、p-トルエンスルホン酸、無水塩化アルミニウム、塩化亜鉛、無水塩化第二水素、塩酸、硫酸等を触媒量乃至等モル添加することも出来る。化合物(I)と(II)の使用割合は任意に定めることも出来るが、通常は後者に対して前者を等モル乃至少過剰用いるのが良い。反応温度は特に限定されないが、通常、使用する溶媒の沸点で行なわれる。反応

によつて行なわれる。

本発明に係る新規化合物(I)を例示すると以下のとおりである。

- (1) 1-(6'-アセトキシメチル-2'-テトラヒドロピラニル)-2-ニトロイミダゾール
- (2) 1-(6'-アセトキシメチル-2'-テトラヒドロピラニル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール
- (3) 1-(6'-アセトキシメチル-2'-テトラヒドロピラニル)-5-ニトロウラシル
- (4) 1-(6'-アセトキシメチル-2'-テトラヒドロピラニル)-チミン
- (5) 1-(6'-アセトキシメチル-2'-テトラヒドロピラニル)-ウラシル
- (6) 1-(6'-ヒドロキシメチル-2'-テトラ

ヒドロピラニル) - 2 - ニトロイミダゾール

(7) 1 - (6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル) - 3 - ニトロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

(8) 1 - (6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル) - 5 - ニトロウラシル

(9) 1 - (6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル) - チミン

(10) 1 - (6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル) - ウラシル

以下において、上記(1)～(10)の化合物を、化合物(1)～化合物(10)として示す。

本発明化合物(1)は、後述の試験例に示すように毒性が低く、優れた放射線増感作用を有する。本発明化合物(1)は、放射線を照射する

に溶解した化合物を静脈内または腹腔内投与し、投与後14日間にわたり観察し、50%致死率( $LD_{50}/t_{1/2}$ )を求めた。その結果は第1表のとおりである。

以下余白

5分乃至5時間前に投与するのが好ましく、投与は経口あるいは非経口等によつて行なわれる。剤型としては、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤などの適当な添加剤を加えた形で、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤、または注射剤とする。投与量は、年令、腫瘍の発生部位、種類、症状等によつて異なるが、通常0.2～5.0g/m<sup>2</sup>体表が好ましい。

#### [作用および効果]

以下に本発明化合物の急性毒性試験および放射線増感効果に関し、試験例を挙げて説明する。

##### (1) 急性毒性試験

生後5週のICR系雄性マウスを用い、生理食塩液または10%DMSOを含む生理食塩液

第1表

化合物	投与法	投与量 (mg/kg)	死亡数/処置数	一般状態	
				$LD_{50}/t_{1/2}$	鎮 静
3	腹腔内	8.60	0/2	>1040	鎮 静
		10.40	0/2		投与後一過性の呼吸促進のち鎮静
7	静脈内	6.00	0/2	790	
		7.20	0/2		投与後一過性の呼吸促進
9	静脈内	8.60	2/2		
		6.00	0/2	>720	
		7.20	0/2		

## (2) 放射線増感効果の試験

## ① インピトロ試験 1

使用細胞：EMT-6 の single cell

放射線照射： $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$  線低酸素処理：95% 空気 + 5% 二酸化炭素の  
混合ガスを細胞浮遊液に流す。

細胞生存率判定：コロニー計数法

放射線増感比 (Enhancement Ratio : ER) :

$$ER = \frac{\text{化合物非投与群における一定の生物効果を得るのに必要な放射線量}}{\text{化合物投与群で非投与群と同一生物効果を得るのに必要な放射線量}}$$

上記の条件で得た結果は第2表のとおりである。

以下余白

トした後、放射線を照射する。次いでトリプシンで spheroid を分解し、コロニー計数法を用いて放射線増感比 (ER) を求め効果の判定を行なう。

上記の条件で得た結果は以下のとおりである。

1 mM の濃度における化合物(7)の ER: 1.50

## ② インピトロ試験

使用動物：Balb/c マウス

使用腫瘍：EMT-6

被検物質：化合物(7)、200 mg/kg

投与方法：放射線照射の 20 分前に生理食塩液に溶解した化合物(7)を腹腔内投与。

放射線照射： $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$  線、全身照射

第2表

化合物	濃度 (mM)	ER
3	1.0	1.43
5	1.0	1.05
7	1.0	1.47
9	1.0	1.05

## ② インピトロ試験 2

使用細胞：EMT-6 の spheroid

放射線照射： $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$  線

被検物質：化合物(7)、1 mM

放射線増感効果の判定：一定の大きさの

spheroid 6 個を採取し、1 mM の濃度

の化合物(7)を含む培養液中に入れ、

30 ~ 60 分間 37°C でインキュベー

放射線増感効果の判定：放射線量と腫瘍細胞減少率より放射線増感比 (ER) を求め効果の判定を行なう。

上記の条件で得た結果は以下のとおりである。

200 mg/kg における化合物(7)の ER: 1.50

## 〔実施例〕

次に実施例を挙げて説明する。

## 実施例 1

1 - (6' - アセトキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル) - 2 - ニトロイミダゾール  
: 化合物(1)

2 - ニトロイミダゾール 1.13 g をピリジン 10 mL に懸濁させ、約 80°C で搅拌しながら無水塩化アルミニウム 0.40 g を加える。

この反応液を10分間約80℃で搅拌後、

1.56%の2-アセトキシメチル-2',3-ジヒドロ-4H-ピランを加え、加熱還流下で2時間搅拌する。次いでこの反応液を減圧下で溶媒留去し、トルエン500mlを加えて浴かし、これをうすめた塩酸、次いで水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムを用いた分取高速液体クロマトグラフィーで、溶離液として酢酸エチル-ベンゼン混液を用いて精製すると標記の化合物1.80% (67%) が粘稠な油状物として得られる。

M.S. ( $m/z$ ) : 269 ( $M^+ + 1$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1740 ( $\underline{\text{COCH}_3}$ ) , 1535 ( $\text{NO}_2$ ),  
1490 ( $\text{NO}_2$ )

縮する。残留物をシリカゲルカラムを用いた分取高速液体クロマトグラフィーで、溶離液として酢酸エチル-ベンゼン混液を用いて精製すると標記の化合物2.19% (81%) が粘稠な油状物として得られる。

M.S. ( $m/z$ ) : 270 ( $M^+$ )

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1740 ( $\underline{\text{COCH}_3}$ ) , 1555 ( $\text{NO}_2$ ),  
1500 ( $\text{NO}_2$ )

### 実施例3

1 - ( 6' - アセトキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル ) - 5 - ニトロウラシル : 化合物(3)

実施例1に準じた方法により標記化合物が収率8.6%で無色針状晶として得られる。

M.S. ( $m/z$ ) : 313 ( $M^+$ )

### 実施例2

1 - ( 6' - アセトキシメチル - 2' - テトラ

ヒドロピラニル ) - 3 - ニトロ - 1 , 2 , 4

- トリアゾール : 化合物(2)

(方法A) 実施例1に準じた方法により、標記化合物が収率約7.5%で粘稠な油状物として得られる。

(方法B) 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.14gおよび2-アセトキシメチル-2',3-ジヒドロ-4H-ピラン1.56gをキシレン50mlに懸濁させる。この懸濁液を加熱還流下搅拌しながら、D-トルエンスルホン酸0.05gを加え2時間反応させる。冷後キシレン100mlを加えこの液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃

IR ( $\text{KBr}$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1740 ( $\underline{\text{COCH}_3}$ ) , 1730

(CO) , 1690 (CO) ,  
1515 ( $\text{NO}_2$ ) , 1470  
( $\text{NO}_2$ )

### 実施例4

1 - ( 6' - アセトキシメチル - 2' - テトラ

ヒドロピラニル ) - チミン : 化合物(4)

実施例1に準じた方法により収率8.3%、

実施例2の方法Bに準じた方法により収率8.7%でそれぞれ標記化合物が無色針状晶として得られる。

融点: 153℃

M.S. ( $m/z$ ) : 282 ( $M^+$ )

IR ( $\text{KBr}$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1740 ( $\underline{\text{COCH}_3}$ ) ,  
1690 (CO)

## 実施例 5

1 - ( 6' - アセトキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル ) - ウラシル：化合物(5)

実施例 1 に準じた方法により収率 6.7%、  
実施例 2 の方法 B に準じた方法により収率  
6.3%でそれぞれ標記化合物が無色針状晶と  
して得られる。

融点：160℃

M.S. (m/e) : 268 (M<sup>+</sup>)IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>) : 1745 (COCH<sub>3</sub>),

1705 (CO), 1690

(CO)

## 実施例 6

1 - ( 6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル ) - 2 - ニトロイミダゾールIR (KBr) (cm<sup>-1</sup>) : 3450 (OH), 1540  
(NO<sub>2</sub>), 1490 (NO<sub>2</sub>)

## 実施例 7

1 - ( 6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル ) - 3 - ニトロ - 1, 2, 4 - トリアゾール：化合物(7)

実施例 6 に準じた方法により標記化合物が  
収率 9.5%で無色針状晶として得られる。

融点：111℃

M.S. (m/e) : 229 (M<sup>+</sup>+1)IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>) : 3450 (OH), 1560  
(NO<sub>2</sub>), 1500 (NO<sub>2</sub>)

## 実施例 8

1 - ( 6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル ) - 5 - ニトロウラシル：化

## : 化合物(6)

1 - ( 6' - アセトキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル ) - 2 - ニトロイミダゾール  
(化合物 1) 2.69g を 3.00 ml の無水メタノールに溶解させ、室温で搅拌しながら、ナトリウムエトキシドの 2% 無水エタノール溶液を反応液の pH が 9.0 になるまで滴下する。  
3 時間室温で搅拌後、Dowex 50 W (H<sup>+</sup>) を反応液の pH が 7.0 になるまでゆづくり加える。次いで Dowex 50 W (H<sup>+</sup>) を吸引沪過で除去後、溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールにて再結晶すると標記の化合物 2.1 g (9.3%) が無色針状晶として得られる。

融点：200℃ (昇華)

M.S. (m/e) : 227 (M<sup>+</sup>)

## 合物(8)

実施例 6 に準じた方法により標記化合物が  
収率 9.4%で無色針状晶として得られる。

融点：290℃ (分解)

M.S. (m/e) : 270 (M<sup>+</sup>-1)IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>) : 3450 (OH), 1710  
(CO), 1520 (NO<sub>2</sub>)

## 実施例 9

1 - ( 6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラヒドロピラニル ) - チミン：化合物(9)

実施例 6 に準じた方法により標記化合物が  
収率 9.3%で無色針状晶として得られる。

融点：210℃

M.S. (m/e) : 240 (M<sup>+</sup>)IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>) : 3460 (OH), 1695 (CO)

実施例 10

1 - ( 6' - ヒドロキシメチル - 2' - テトラ  
ヒドロピラニル ) - ウラシル : 化合物 04

実施例 6 に準じた方法により、標記化合物  
が收率 9.3 % で無色針状晶として得られる。

融点 : 225 °C

M.S. ( m/e ) : 226 ( M<sup>+</sup> )

IR ( KBr ) ( cm<sup>-1</sup> ) : 3430 ( OH ), 1710

( CO ), 1670 ( CO )

以上

出願人 ポーラ化成工業株式会社

代理人 弁理士 有賀 三幸

弁理士 高野 登志雄

弁理士 小野 信夫

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**